February 1987
(edited January 1988)

Dichlorobenzenes

Guidelines

The maximum acceptable concentrations (MAC) and aesthetic objectives (AO) for 1,2- and 1,4-dichlorobenzene in drinking water are:

	MAC		AO	
	mg/L	µg/L	mg/L	µg/L
1,2-dichlorobenzene	*0.20*	*200*	*≤ 0.003*	*≤ 3*
1,4-dichlorobenzene	*0.005*	*5*	*≤ 0.001*	*≤ 1*

(In cases where total dichlorobenzenes are measured and concentrations exceed the most stringent value [5 µg/L], the concentrations of the individual isomers should be established.)

Identity, Use and Sources in the Environment

Dichlorobenzenes (DCBs) are chlorinated aromatic compounds. There are three DCB isomers: 1,2-DCB, 1,3-DCB and 1,4-DCB. 1,2- and 1,3-DCB are liquids at room temperature, whereas 1,4-DCB is a solid with a melting point of 53°C. Their vapour pressures are moderate, ranging from 90 to 270 Pa at 25°C. They are moderately soluble in water, with solubilities ranging from 30.9 to 124.5 mg/L at 20°C (for 1,4- and 1,3-DCBs, respectively). Their log octanol–water partition coefficients (K_{ow}) are moderately high, around 3.0 for all three isomers.[1] Dichlorobenzenes are not manufactured in Canada, but several thousand tonnes of both the 1,2- and 1,4-isomers are imported each year from the United States for use in degreasing and paint removal formulations (1,2-DCB), as chemical intermediates (1,2-DCB), in moth crystals (1,4-DCB) and in urinal or space deodorants (1,4-DCB). Emissions of DCBs to the environment are believed to be small; however, the 1,4-isomer may be released into water from urinal deodorants.[1]

Exposure

There are very few data on concentrations of DCBs in Canadian drinking water; in the water supplies of three Ontario cities, total mean DCB concentrations ranged from 1.0 to 13 ng/L, most of which was 1,4-DCB. Concentrations of single compounds ranged up to 20 ng/L.[2] Concentrations of 1,2-DCB were below the detection limit (0.1 µg/L) in 144 of 145 samples of raw and treated water collected in Quebec in May 1985, February 1986 and July 1986. The measured concentration in one sample was 3.4 µg/L. The 1,4-isomer was detected in four of 143 samples at concentrations below 1 µg/L.[3] Traces of 1,2- and 1,4-DCB were detected (detection limit <1 µg/L) in three of 29 treated municipal water supplies in Alberta during 1980 to 1985.[4]

The limited data available indicate that intake of DCBs from air is considerably greater than that from food or drinking water. Concentrations of 1,4-DCB in air sampled in Montreal for a one-year period beginning in October 1984 averaged 0.3 µg/m^3 and ranged up to 0.8 µg/m^3 (47 samples). Concentrations in Toronto air during a similar period averaged 0.4 µg/m^3 and ranged up to 2.1 µg/m^3 (72 samples).[5] For suckling infants, mothers' milk may be a significant source of exposure to DCBs.[6]

Analytical Methods and Treatment Technology

Dichlorobenzenes are detected by a purge and trap gas chromatographic procedure.[7] The practical quantitation limit (PQL) (based on the ability of laboratories to measure DCBs within reasonable limits of precision and accuracy) is 5 µg/L.[8,9]

It is unlikely that DCB levels are reduced significantly during conventional drinking water treatment processes. However, removal of volatile organic compounds by packed tower aeration and granular activated carbon adsorption has been estimated to be 90 to 99% effective, and it is likely that concentrations of DCBs below 1 µg/L can be achieved in Canadian drinking water supplies using these methods.[7]

Health Effects

Dichlorobenzenes are readily absorbed through the lungs, gastrointestinal tract and skin; however, quantitative data on uptake are not available. Once absorbed, DCBs are rapidly distributed to many tissues; concentrations are greatest in adipose tissue (levels 10 to 32 times those in the blood). Intermediate levels are found in the lung and kidney, and lower concentrations are present in the liver, muscle and plasma. Dichlorobenzenes are primarily metabolized by hydroxylation to their respective dichlorophenols, which are excreted in the urine as glucuronic acid and sulphate conjugates within five to six days after exposure. The 1,2-isomer and metabolites are eliminated slightly more rapidly than 1,4-DCB. Intermediates of the metabolism of 1,2-DCB, possibly arene oxides, bind to liver protein and may be involved in the induction of hepatotoxicity.[10]

There have been isolated reports in the literature of anaemia and chronic lymphoid leukaemia, skin lesions, anorexia and nausea, irritation of the eyes and upper respiratory tract, blood dyscrasias and liver damage in individuals exposed to high concentrations of DCBs.[1] However, most of the information on the toxicity of these compounds has been obtained in animal bioassays and is restricted to the 1,2-and 1,4-isomers.

Acute poisoning is characterized by signs of disturbance of the central nervous system and kidney and/or liver damage (including necrosis/degeneration and sometimes porphyria).[11] In 14-day repeated-dose gavage studies in F344/N rats (60 to 1000 mg/kg bw)[12,13] and B6C3F$_1$ mice (30 to 4000 mg/kg bw in corn oil),[14,15] hepatic centrilobular necrosis and degeneration, occasionally with cytomegaly and karyomegaly, as well as lymphoid depletion of the spleen and thymus, were observed. In addition, there were early deaths and decreases in body weight gain at the high doses.

Several subchronic toxicity studies of the effects of ingestion of 1,2- and 1,4-DCB have been conducted.[16–21] The most recent and well-described of these studies have been those performed under the auspices of the National Toxicology Program (NTP).[19–21] F344/N rats were more sensitive than B6C3F$_1$ mice to the administration of 1,2-DCB (0 to 500 mg/kg bw) in corn oil daily by gavage, five days per week for 13 weeks. The lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) in rats was considered to be 30 mg/kg bw.[19] Changes at this exposure level included increases in serum cholesterol (males), total serum protein (females) and serum glucose levels (females); at higher dose levels, effects were similar to those observed in the 14-day studies described above. In similar studies with the 1,4-isomer, rats were also more sensitive than mice; the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was determined to be 150 mg/kg bw per day. At higher concentrations (300 or 600 mg/kg bw), the incidence and severity of renal cortical degeneration were increased.

The carcinogenicity of 1,2-DCB has been investigated in a recently completed NTP study.[19] Doses of 0, 60 and 120 mg/kg bw were administered daily by gavage in corn oil, five days per week for 103 weeks, to groups of 50 male and 50 female F344/N rats or B6C3F$_1$ mice. In both rats and mice, there were no differences in survival rates of treated and control animals, and there was no evidence of compound-related neoplastic or non-neoplastic lesions. It should be noted, however, that these doses were probably less than the maximum tolerated dose (MTD).

The carcinogenicity of the 1,4-isomer has been investigated in an inhalation study in which groups of 75 to 79 Alderley Park Wistar-derived rats of each sex and a similar number of mice (Alderley Park, Swiss strain) were exposed five hours per day, five days per week, to 0, 75 or 500 ppm (0, 450 or 3000 mg/m^3) (rats, 76 weeks; mice, 57 weeks).[22] No treatment-related changes in body weight, food and water intake, mortality rates or incidence, multiplicity or malignancy of tumours were observed; however, again dose levels were probably less than the MTD.

Conversely, there was clear evidence of the carcinogenicity of 1,4-DCB in a recently completed NTP bioassay.[23] Doses of 0, 150 and 300 mg/kg bw in corn oil were administered daily by gavage, five days per week for two years, to groups of 50 male and 50 female F344/N rats. Similarly, doses of 0, 300 and 600 mg/kg bw were administered to B6C3F$_1$ mice. In rats, increased incidence of renal degeneration was observed even at the lowest dose level (150 mg/kg bw). In addition, the incidence of renal tubular cell adenocarcinomas (males only) and mononuclear cell leukaemias (males only) was increased. In mice, the incidence of hepatocellular carcinomas (high-dose group in both sexes), hepatocellular adenomas (males and high-dose group for females) and phaeochromocytomas of the adrenal gland (males only, high-dose group) was increased.

Dichlorobenzenes are not mutagenic in bacteria, but mutations in mould and plant cultures and chromosomal aberrations in plants and in human workers (1,2-DCB) have been observed.[10] There have also been isolated reports of leukaemia in workers exposed to DCBs.

Classification and Assessment

1,2-Dichlorobenzene: There has been no evidence of carcinogenicity of 1,2-DCB in two species. However, the doses administered in the studies conducted to date were probably below the MTD, thereby reducing the sensitivity of the assays. The data available are

considered, therefore, to be inadequate to classify 1,2-DCB with respect to its potential carcinogenicity; it has, therefore, been included in Group VA (inadequate data for evaluation).

For compounds classified in Group VA, the MAC is derived on the basis of division of the NOAEL or LOAEL in an animal species by an uncertainty factor. For 1,2-DCB, the acceptable daily intake (ADI) is derived as follows:

$$\text{ADI} = \frac{30 \text{ mg/kg bw per day} \times 5}{1000 \times 7} \cong 0.021 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 30 mg/kg bw per day is the LOAEL observed in the most sensitive species (rats) in the most recent and well-documented subchronic study[19]
- 1000 is the uncertainty factor (×10 for less-than-lifetime study; ×10 for LOAEL rather than NOAEL; and ×10 for extrapolation from animals to humans [generally 100; however, end point for the LOAEL is much more sensitive than traditional end points, and NOAEL in chronic studies is greater than that in subchronic studies])
- 5/7 is the conversion of five days per week of dosing to seven days per week.

1,3-Dichlorobenzene: There are no data available to serve as a basis for establishing an MAC for 1,3-DCB in drinking water.

1,4-Dichlorobenzene: For 1,4-DCB, there was clear evidence of carcinogenicity in the most sensitive bioassay (NTP) conducted to date.[23] (It should be noted, however, that the increased incidence of renal tubular cell adenocarcinomas in male rats was observed at dose levels that caused damage to the kidneys.) 1,4-Dichlorobenzene has, therefore, been classified in Group II — probably carcinogenic to man (sufficient evidence in animals; inadequate data in man) — and cancer risks have been estimated on the basis of the results of the NTP carcinogenesis bioassay in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (gavage).[23] Incorporating a surface area correction and using the robust linear extrapolation model for each of the significantly increased tumour types, one can calculate that unit lifetime risks associated with the ingestion of 1 µg/L 1,4-DCB in drinking water range from 1.2×10^{-7} (based on hepatocellular adenomas in male mice) to 4.3×10^{-7} (based on phaeochromocytomas of the adrenal gland in male mice).* The estimated ranges of concentrations in drinking water corresponding to lifetime risks of 10^{-5}, 10^{-6} and 10^{-7} for these same tumour types based on the model described above are as follows:

Lifetime risk	Concentrations in drinking water (µg/L)
10^{-5}	23 – 83
10^{-6}	2.3 – 8.3
10^{-7}	0.23 – 0.83

Rationale

1,2-Dichlorobenzene: Because 1,2-DCB is classified in Group VA (inadequate data for evaluation), the MAC in drinking water is derived from the ADI as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.021 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} \cong 0.20 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.021 mg/kg bw per day is the ADI, as derived above
- 70 kg is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of total intake ingested in drinking water; limited available data indicate that the amount of DCBs ingested in drinking water is 20% of that ingested in food
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

Based on the threshold odour value, the aesthetic objective (AO) for 1,2-DCB is ≤0.003 mg/L.[24]

1,4-Dichlorobenzene: Because 1,4-DCB is classified in Group II (probably carcinogenic to man), the MAC is based on consideration of available practicable treatment technology and estimated lifetime cancer risks. Because the MAC must also be measurable by available analytical methods, the PQL is also taken into consideration in its derivation.

An MAC of 0.005 mg/L (5 µg/L) was established, therefore, on the basis of the following considerations:

(1) The estimated unit lifetime cancer risks associated with the ingestion of 1 µg/L 1,4-DCB in drinking water range from 1.2×10^{-7} (based on hepatocellular adenomas in male mice) to 4.3×10^{-7} (based on phaeochromocytomas of the adrenal gland in male mice). Therefore, the estimated lifetime risks associated with the ingestion of drinking water containing 5 µg/L 1,4-DCB (i.e., 6.0×10^{-7} to 2.2×10^{-6}) are within a range that is considered to be "essentially negligible."

(2) It is unlikely that DCB levels are reduced significantly during conventional drinking water treatment processes. However, it is likely that concentrations of DCB below 1 µg/L can be achieved in Canadian drinking water supplies by packed tower aeration and granular activated carbon adsorption.

(3) The PQL (based on the ability of laboratories to measure DCBs within reasonable limits of precision and accuracy) is 5 µg/L.

The aesthetic objective (AO) for 1,4-DCB is ≤0.001 mg/L, based on the threshold odour value.[24]

* Average adult body weight = 70 kg; average daily intake of drinking water = 1.5 L.

References

1. Holliday, M.G. and Engelhardt, F.R. Chlorinated benzenes. A criteria review. Prepared under contract to the Monitoring and Criteria Division, Department of National Health and Welfare, Ottawa, January 31 (1984).

2. Oliver, B.G. and Nicol, K.D. Chlorobenzenes in sediments, water and selected fish from Lakes Superior, Huron, Erie and Ontario. Environ. Sci. Technol., 16: 532 (1982).

3. Vachon, J. Personal communication. Direction de l'eau souterraine et potable, Ministère de l'Environnement, Québec (1986).

4. Alberta Environment. Drinking water survey. Municipal Engineering Branch, Pollution Control Division (1985).

5. Environment Canada. Toxic organic data summary. Pollution Measurement Division, Environmental Protection Service, Ottawa, February (1986).

6. Department of National Health and Welfare. BCH position on chlorobenzenes. Background paper for the EC/HWC Environmental Contaminants Committee, Bureau of Chemical Hazards, Ottawa, October 19 (1985).

7. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; volatile synthetic organic chemicals. Fed. Regist., 50(219): 46902 (1985).

8. Otson, R. Personal communication. Monitoring and Criteria Division, Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, Ottawa (1986).

9. Otson, R. and Williams, D.T. Headspace chromatographic determination of water pollutants. Anal. Chem., 54: 942 (1982).

10. U.S. Environmental Protection Agency. Health assessment document for chlorinated benzenes. Final report. Report No. EPA/600/8-84/015F, Cincinnati, OH, January (1985).

11. U.S. Environmental Protection Agency. Draft criteria document for ortho-dichlorobenzene, meta-dichlorobenzene, para-dichlorobenzene. Criteria and Standards Division, Office of Drinking Water, Washington, DC, February (1984).

12. Battelle's Columbus Laboratories. Repeated dose toxicity study: ortho-dichlorobenzene, Fischer 344 rats. Unpublished report (1978), cited in reference 23.

13. Battelle's Columbus Laboratories. Re-run repeated dose toxicity study: para-dichlorobenzene, Fischer 344 rats. Unpublished report (1978), cited in reference 23.

14. Battelle's Columbus Laboratories. Re-run repeated dose toxicity study: ortho-dichlorobenzene, B6C3F_1 mice. Unpublished report (1978), cited in reference 23.

15. Battelle's Columbus Laboratories. Re-run repeated dose toxicity study: para-dichlorobenzene, B6C3F_1 mice. Unpublished report (1978), cited in reference 23.

16. Hollingsworth, R.L., Rowe, V.K., Oyen, F., Torkelson, T.R. and Adams, E.M. Toxicity of σ-dichlorobenzene: studies on animals and industrial experience. Arch. Ind. Health, 17: 180 (1958).

17. Varshavskaya, S.P. Comparative toxicological characteristics of chlorobenzene and dichlorobenzene (ortho-and para-isomers) in relation to the sanitary protection of water bodies. Gig. Sanit., 23: 17 (1968).

18. Hollingsworth, R.L., Rowe, V.K., Oyen, F., Hoyle, H.R. and Spencer, H.C. Toxicity of paradichlorobenzene: determination on experimental animals and human subjects. Arch. Ind. Health, 14: 138 (1956).

19. National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of 1,2-dichlorobenzene in F344/N rats and B6C3F_1 mice (gavage study). Draft report NTP-82-062, Research Triangle Park, NC (1982), cited in reference 10.

20. Battelle's Columbus Laboratories. Re-run subchronic toxicity study: para-dichlorobenzene, B6C3F_1 mice. Unpublished report (1980), cited in reference 23.

21. Battelle's Columbus Laboratories. Re-run subchronic toxicity study: para-dichlorobenzene, Fischer 344 rats. Unpublished report (1980), cited in reference 23.

22. Loeser, E. and Litchfield, M.H. Review of recent toxicology studies on p-dichlorobenzene. Food Chem. Toxicol., 21: 825 (1983).

23. National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of 1,4-dichlorobenzene in F344/N rats and B6C3F_1 mice (gavage studies). Draft report NTP-86-319, Research Triangle Park, NC (1986).

24. World Health Organization. Guidelines for drinking water quality. Geneva (1984).

Février 1987
(révisé en janvier 1988)

Les dichlorobenzènes

Recommandations

La concentration maximale acceptable (CMA) en 1,2- et 1,4-dichlorobenzènes dans l'eau potable et l'objectif de qualité esthétique (OE) correspondant sont les suivants:

	CMA		OE	
	mg/L	µg/L	mg/L	µg/L
1,2-dichlorobenzène	*0,20*	*200*	*≤ 0,003*	*≤ 3*
1,4-dichlorobenzène	*0,005*	*5*	*≤ 0,001*	*≤ 1*

(Il faudra déterminer la teneur en chaque isomère si l'on a mesuré la concentration en dichlorobenzènes totaux, et si cette concentration dépasse la limite la plus basse [5 µg/L].)

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Il existe trois isomères du dichlorobenzène, composé aromatique chloré: le 1,2-dichlorobenzène, le 1,3-dichlorobenzène et le 1,4-dichlorobenzène. Les deux premiers sont liquides à la température ambiante, alors que le 1,4-dichlorobenzène est un solide dont le point de fusion atteint 53°C. Leurs pressions de vapeur sont moyennes, étant comprises entre 90 et 270 Pa à 25°C. Ils sont moyennement solubles dans l'eau, leur solubilité à20°C allant de 30,9 mg/L pour le 1,4-dichlorobenzène à124,5 mg/L pour le 1,3-dichlorobenzène. Les coefficients de partage octanol–eau (K_{oe}) sont moyennement élevés, soit environ 3,0 pour les trois isomères.[1] Les dichlorobenzènes ne sont pas fabriqués au Canada, mais plusieurs milliers de tonnes des isomères 1,2-dichlorobenzène et 1,4-dichlorobenzène sont importées chaque année des États-Unis; ils entrent dans la composition des produits de dégraissage et des décapants à peinture (1,2-dichlorobenzène), et sont utilisés comme produits intermédiaires (1,2-dichlorobenzène), pour la fabrication des cristaux antimites (1,4-dichlorobenzène), ainsi que comme désodorisant pour les urinoirs ou les purificateurs d'air (1,4-dichlorobenzène). On estime que les rejets de dichlorobenzène dans l'environnement sont faibles; cependant, une certaine quantité de l'isomère 1,4-dichlorobenzène provenant des désodorisants d'urinoirs peut être rejetée dans les eaux.[1]

Exposition

On n'a recueilli que très peu de données sur les concentrations en dichlorobenzènes dans l'eau potable au Canada; ainsi a-t-on relevé, dans les réseaux de distribution d'eau de trois villes de l'Ontario, des concentrations moyennes de dichlorobenzènes totaux comprises entre 1,0 et 13 ng/L, dont la plus grande partie consistait en 1,4-dichlorobenzène. Les concentrations en un isomère particulier atteignaient jusqu'à 20 ng/L.[2] Les concentrations en 1,2-dichlorobenzène étaient inférieures au seuil de détection (0,1 µg/L) dans 144 des 145 échantillons d'eaux brutes ou traitées prélevés au Québec en mai 1985, en février 1986 et en juillet 1986. La concentration mesurée dans l'échantillon restant était de 3,4 µg/L. On a décelé la présence de l'isomère 1,4-dichlorobenzène dans 143 échantillons, àdes concentrations inférieures à 1 µg/L.[3] Des traces de 1,2-dichlorobenzène et de 1,4-dichlorobenzène ont été décelées (seuil de détection inférieur à 1 µg/L) dans l'eau traitée de trois de 29 réseaux de distribution d'eau potable de l'Alberta, entre 1980 et 1985.[4]

Les quelques données disponibles indiquent également que l'absorption de dichlorobenzènes à partir de l'air respiré est beaucoup plus forte que celle provenant des aliments ou de l'eau potable. Les concentrations en 1,4-dichlorobenzène dans l'air de Montréal, échantillonné pendant 12 mois à partir d'octobre 1984, ont atteint en moyenne 0,3 µg/m^3, et jusqu'à 0,8 µg/m^3 (47 échantillons). Au cours d'une période semblable, les concentrations moyennes de dichlorobenzènes dans l'air de Toronto ont atteint 0,4 µg/m^3 et jusqu'à 2,1 µg/m^3 (72 échantillons).[5] Pour les enfants nourris au sein, le lait de la mère peut être une source importante d'exposition aux dichlorobenzènes.[6]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

On détecte la présence de dichlorobenzènes par une chromatographie en phase gazeuse dite "purge and trap."[7] Le seuil pratique de mesure quantitative de ses concentrations (fondé sur la capacité des laboratoires à les doser avec une précision suffisante) peut atteindre 5 µg/L.[8,9]

Il est peu probable qu'on puisse réduire notablement les teneurs de l'eau potable en dichlorobenzènes au cours d'un traitement normal des eaux. On estime cependant que l'élimination des composés organiques volatils par aération dans des tours garnies et par adsorption sur granules de charbon actif atteint de 90 à 99 pour cent, et il est vraisemblable qu'on puisse réduire les teneurs en dichlorobenzène de l'eau potable des réseaux de distribution du Canada à moins de 1 µg/L, en utilisant ces méthodes.[7]

Effets sur la santé

Les dichlorobenzènes sont rapidement absorbés par les poumons, l'appareil digestif et la peau; toutefois, on n'a pas mesuré les quantités ainsi absorbées. Peu après leur absorption, les dichlorobenzènes se répartissent rapidement parmi de nombreux tissus; les concentrations sont plus élevées dans les tissus adipeux (teneurs de 10 à 32 fois plus élevées que dans le sang). On observe des teneurs intermédiaires dans les poumons et les reins, et des concentrations plus faibles dans le foie, les muscles et le plasma. Les dichlorobenzènes sont surtout métabolisés par hydroxylation vers leur dichlorophénols respectifs, et sont excrétés dans l'urine sous forme d'acide glucuronique et de ses conjugués sulfatés, cinq ou six jours après l'exposition. L'isomère 1,2-dichlorobenzène et ses métabolites sont éliminés plus rapidement que le 1,4-dichlorobenzène. Les produits intermédiaires du métabolisme du 1,2-dichlorobenzène, probablement des oxydes d'arène, se fixent aux protéines du foie et peuvent causer des phénomènes hépatotoxiques.[10]

La littérature technique mentionne parfois des cas d'anémie et de leucémie lymphoïde chronique, de lésions cutanées, d'anorexie et de nausées, d'irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures, de dyscrasie sanguine et de lésions du foie chez les individus exposés à de fortes concentrations de dichlorobenzène.[1] Toutefois, la plupart des données relatives à la toxicité de ces composés proviennent de dosages biologiques sur des animaux de laboratoire, et avec les seuls isomères 1,2-dichlorobenzène et 1,4-dichlorobenzène.

L'empoisonnement aigu par le dichlorobenzène se caractérise par des troubles de l'axe cérébro-spinal et des lésions au foie ou aux reins (y compris leur nécrose ou leur dégénérescence, et parfois des cas de porphyrie).[11] Au cours d'études sur l'administration par gavage de doses répétées de dichlorobenzène dans l'huile de maïs, pendant 14 jours, à des rats F344/N (de 60 à 1 000 mg/kg p.c.),[12,13] et à des souris $B6C3F_1$ (de 30 à 4 000 mg/kg p.c.),[14,15] on a observé des cas de nécrose du lobule central du foie et sa dégénérescence, occasionnellement avec des inclusions cytomégaliques et caryomégaliques, ainsi que des déplétions des lymphoïdes de la rate et du thymus. De plus, on a observé des morts prématurées et un ralentissement du gain de poids corporel aux fortes doses.

On a effectué plusieurs études de toxicité subaiguë sur les effets de l'ingestion de 1,2-dichlorobenzène et de 1,4-dichlorobenzène.[16–21] Les plus récentes et les mieux décrites d'entre elles ont été réalisées sous les auspices du National Toxicology Program (NTP).[19–21] Les rats F344/N sont apparus plus sensibles que les souris $B6C3F_1$ àl'administration quotidienne par gavage de 1,2-dichlorobenzène (de 0 à 500 mg/kg p.c. dans l'huile de maïs), cinq jours par semaine pendant 13 semaines. La plus faible dose avec effet nocif observé chez les rats a été fixée à 30 mg/kg p.c.[19] Toute augmentation de cette dose entraîne un accroissement du taux de cholestérol sérique (chez les mâles), du taux de protéines sériques totales (chez les femelles) et des teneurs en glucose sérique total (chez les femelles); à plus forte dose, les effets étaient semblables à ceux observés lors des études de 14 jours décrites ci-dessus. Lors d'études similaires effectuées avec l'isomère 1,4-dichlorobenzène, on a constaté que les rats étaient encore plus sensibles que les souris; la dose sans effet nocif observé a été fixée à 150 mg/kg p.c. par jour. Aux plus fortes concentrations (300 ou 600 mg/kg p.c.), l'incidence et la gravité des cas de dégénérescence du cortex rénal augmentait.

On a aussi étudié le pouvoir cancérogène du 1,2-dichlorobenzène dans le cadre d'une étude récente du NTP.[19] Des doses de 0, 60 et 120 mg/kg p.c. de ce produit dans de l'huile de maïs ont été administrées quotidiennement, par gavage, cinq jours par semaine pendant 103 semaines, à des groupes de 50 mâles et 50 femelles (rats F344/N ou souris $B6C3F_1$). On n'a pas noté de différence entre les taux de survie des rats ou des souris traités par rapport à ceux des groupes témoins, et rien n'indiquait que le produit induit des lésions avec ou sans néoplasme. Il faut toutefois noter que les doses étaient probablement inférieures à la dose maximale tolérée.

On a étudié le pouvoir cancérogène de l'isomère 1,4-dichlorobenzène dans le cadre d'une étude d'inhalation du produit au cours de laquelle des groupes de 75 à 79 rats des deux sexes provenant de la souche Alderley Park Wistar et un nombre semblable de souris (Alderley Park, souche Suisse) ont inhalé à raison de cinq heures par jour, cinq jours par semaine, de l'air contenant 0, 75 ou 500 ppm de 1,4-dichlorobenzène (0,

450 ou 3 000 mg/m^3) (les rats pendant 76 semaines; les souris pendant 57 semaines).[22] On n'a observé aucun changement de leur poids corporel, de la consommation d'aliments ou d'eau, des taux ou de l'incidence de la mortalité, et du nombre ou de la cancérisation des tumeurs; toutefois, dans ce cas aussi, les doses étaient probablement inférieures à la dose maximale tolérée.

Par contre, on a obtenu des preuves précises du pouvoir cancérogène du 1,4-dichlorobenzène lors de dosages biologiques récemment effectués par le NTP.[23] On a administré quotidiennement des doses de 0, 150 et 300 mg/kg p.c. de ce produit dans l'huile de maïs par gavage, à raison de cinq jours par semaine pendant deux ans, à des groupes de rats F344/N (50 mâles et 50 femelles). Des doses de 0, 300 et 600 mg/kg p.c. ont été administrées similairement à des souris B6C3F$_1$. Chez les rats, on a observé une augmentation de l'incidence des dégénérescences rénales, même à la plus faible dose (150 mg/kg p.c.). De plus on a noté, chez les mâles seulement, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes des cellules tubulaires rénales et des leucémies des cellules mononucléaires. Chez les souris, on a noté une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires (groupes des deux sexes recevant des doses élevées), d'adénomes hépatocellulaires (mâles et groupe de femelles recevant des doses élevées) et de phaéochromocytomes de la glande surrénale (groupe de mâles recevant une dose élevée).

Les dichlorobenzènes n'ont pas d'action mutagène sur les bactéries, mais on a observé les effets mutagènes du 1,2-dichlorobenzène sur les cultures de moisissures et de végétaux, ainsi que des aberrations chromosomiques dans certains végétaux et chez des travailleurs.[10] On cite aussi certains cas isolés de leucémie chez des travailleurs exposés aux dichlorobenzènes.

Classification et évaluation

1,2-Dichlorobenzène: Il n'existe pas de preuve du pouvoir cancérogène de ce produit chez les deux espèces animales observées. Toutefois, les doses administrées au cours des études menées jusqu'à ce jour étaient probablement inférieures à la dose maximale tolérée, ce qui réduit la sensibilité des dosages biologiques. On considère que les données disponibles sont insuffisantes pour juger du pouvoir cancérogène virtuel du 1,2-dichlorobenzène; il a donc été inclus dans le Groupe VA (données insuffisantes pour l'évaluation).

En ce qui concerne les composés classés dans le Groupe VA, on a calculé l'apport quotidien acceptable (AQA) en divisant la dose sans effet nocif observé ou la plus faible dose avec effet nocif observé par un facteur d'incertitude. Dans le cas du 1,2-dichlorobenzène, l'AQA est calculé comme suit:

$$\text{AQA} = \frac{30 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 5}{1\,000 \times 7} = 0{,}021 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où:

- 30 mg/kg p.c. par jour est la plus faible dose avec effet nocif observé chez l'espèce la plus sensible (les rats) dans l'étude la plus récente et la mieux documentée de toxicité subaiguë[19]
- 1 000 est le facteur d'incertitude (soit 10 pour une durée de l'étude inférieure à la durée de la vie, multiplié par 10 pour l'utilisation de la plus faible dose avec effet nocif observé plutôt que de la dose sans effet nocif observé, et multiplié par 10 pour l'extrapolation des conclusions de l'étude sur animaux de laboratoire aux humains [généralement, on prend 100; toutefois, le point d'aboutissement est plus précis dans le cas de la plus faible dose avec effet nocif observé que dans les dosages biologiques habituels et, de plus, l'essai biologique de la dose sans effet nocif observé est plus précis dans les études d'intoxication chronique plutôt que subaiguë])
- 5/7 est le facteur de conversion d'un dosage biologique avec administration du produit cinq jours par semaine plutôt que sept.

1,3-Dichlorobenzène: On ne dispose pas de données permettant de calculer une concentration maximale acceptable (CMA) du 1,3-dichlorobenzène dans l'eau potable.

1,4-Dichlorobenzène: Le dosage biologique le plus sensible utilisé jusqu'ici par le NTP a permis d'établir le pouvoir cancérogène de ce produit.[23] (Il faut toutefois noter que la plus grande incidence des adénocarcinomes des cellules tubulaires du rein chez les rats mâles a été observée à des doses causant des lésions aux reins.) On a donc classé le 1,4-dichlorobenzène dans le Groupe II — probablement cancérogène pour l'homme (preuve suffisante de pouvoir cancérogène chez l'animal; données insuffisantes pour l'homme) — et on a évalué les risques de cancer en se basant sur les résultats des essais biologiques de cancérogénèse menés par NTP sur des rats F344/N et des souris B6C3F$_1$ par ingestion forcée du produit.[23] En introduisant des corrections pour tenir compte de la superficie de la tumeur et en utilisant un modèle d'extrapolation linéaire dynamique pour chacun des types de tumeurs notablement développées, on peut calculer que le risque individuel de cancer au cours de la vie dû à la consommation d'eau potable contenant 1 µg/L en 1,4-dichlorobenzène est compris entre $1{,}2 \times 10^{-7}$ (chiffre fondé sur l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les souris mâles) et $4{,}3 \times 10^{-7}$ (chiffre fondé sur l'incidence des phaéochromocytomes de la glande surrénale chez des souris mâles).* Voici les plages

* Poids corporel moyen d'un adulte = 70 kg; consommation quotidienne moyenne d'eau potable = 1,5 L.

calculées de concentration du 1,4-dichlorobenzène dans l'eau potable correspondant àdes risques de cancer au cours de la vie atteignant 10^{-5}, 10^{-6} et 10^{-7}, pour ces mêmes types de tumeur, d'après le modèle décrit ci-dessus:

Risque de cancer au cours de la vie	Concentrations du 1,4-dichlorobenzène dans l'eau potable, en µg/L
10^{-5}	23 – 83
10^{-6}	2,3 – 8,3
10^{-7}	0,23 – 0,83

Justification

1,2-Dichlorobenzène: Comme le 1,2-dichlorobenzène est classé dans le Groupe VA (données insuffisantes pour l'évaluation), on calcule la CMA de ce produit dans l'eau potable à partir de l'AQA comme suit:

$$\text{CMA} = \frac{0{,}021 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}20 \text{ mg/L}$$

où:

- 0,021 mg/kg p.c. par jour est l'AQA, tel que calculé ci-dessus
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la part du total absorbé qui provient de l'eau potable; les quelques données disponibles indiquent que la quantité de dichlorobenzène ingérée dans l'eau potable représente 20 pour cent de celle ingérée dans les aliments
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable par un adulte.

En se basant sur le seuil de perception olfactive, on a fixé l'objectif de qualité esthétique (OE) à ≤0,003 mg/L pour le 1,2-dichlorobenzène.[24]

1,4-Dichlorobenzène: Comme le 1,4-dichlorobenzène est classé dans le Groupe II (probablement cancérogène pour l'homme), le calcul de la CMA se fonde sur les techniques pratiques de traitement des eaux et sur l'évaluation du risque de cancer au cours de la vie. On prend également en considération le seuil pratique d'évaluation quantitative des dichlorobenzènes, car la CMA doit pouvoir se mesurer par les techniques analytiques disponibles.

On a donc fixé une CMA de 0,005 mg/L (5 µg/L) en tenant compte des considérations suivantes:

(1) Le risque estimé de cancer au cours de la vie, découlant de la consommation d'eau potable contenant 1 µg/L en 1,4-dichlorobenzène est compris entre $1{,}2 \times 10^{-7}$ (chiffre fondé sur l'occurrence d'adénomes hépatocellulaires chez la souris mâle) et $4{,}3 \times 10^{-7}$ (chiffre fondé sur l'occurrence de phaéochromocytomes de la glande surrénale chez la souris mâle). Par conséquent, le risque de cancer au cours de la vie, causé par l'ingestion d'eau potable renfermant 5 µg/L de 1,4-dichlorobenzène (c.-à-d. $6{,}0 \times 10^{-7}$ à $2{,}2 \times 10^{-6}$), se situe dans une plage qu'on considère comme "fondamentalement négligeable."

(2) Il est peu vraisemblable que les techniques habituelles de traitement des eaux potables permettent de réduire suffisamment ces teneurs en dichlorobenzènes. Toutefois, l'utilisation de tours d'aération garnies et l'adsorption sur granules de charbon actif permettraient vraisemblablement de réduire les teneurs en dichlorobenzène de l'eau alimentant les villes canadiennes en-dessous de 1 µg/L.

(3) Le seuil pratique d'évaluation quantitative des dichlorobenzènes (fondé sur la capacité des laboratoires àles doser avec une précision suffisante) est de 5 µg/L.

L'objectif de qualité esthétique (OE) concernant le 1,4-dichlorobenzène est fixé à ≤0,001 mg/L en tenant compte du seuil de perception olfactive.[24]

Références bibliographiques

1. Holliday, M.G. et Engelhardt, F.R. Chlorinated benzenes. A criteria review. Fait à contrat pour la Division de la surveillance et des critères, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa, 31 janvier (1984).

2. Oliver, B.G. et Nicol, K.D. Chlorobenzenes in sediments, water and selected fish from Lakes Superior, Huron, Erie and Ontario. Environ. Sci. Technol., 16: 532 (1982).

3. Vachon, J. Communication personnelle. Direction de l'eau souterraine et potable, Ministère de l'Environnement, Québec (1986).

4. Alberta Environment. Drinking water survey. Municipal Engineering Branch, Pollution Control Division (1985).

5. Environnement Canada. Toxic organic data summary. Division de la mesure de la pollution, Service de la protection de l'environnement, Ottawa, février (1986).

6. Santé et Bien-être social Canada. BCH position on chlorobenzenes. Étude interne pour le Comité des contaminants de l'environnement EC/SNBS, Bureau des dangers des produits chimiques, Ottawa, 19 octobre (1985).

7. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; volatile synthetic organic chemicals. Fed. Regist., 50(219): 46902 (1985).

8. Otson, R. Communication personnelle. Division de la surveillance et des critères, Direction de la santé environnementale, Santé et Bien-être social Canada, Ottawa (1986).

9. Otson, R. et Williams, D.T. Headspace chromatographic determination of water pollutants. Anal. Chem., 54: 942 (1982).

10. U.S. Environmental Protection Agency. Health assessment document for chlorinated benzenes. Final report. Rapport n° EPA/600/8-84/015F, Cincinnati, OH, janvier (1985).

11. U.S. Environmental Protection Agency. Draft criteria document for ortho-dichlorobenzene, meta-dichlorobenzene, para-dichlorobenzene. Criteria and Standards Division, Office of Drinking Water, Washington, DC, février (1984).

12. Batelle's Columbus Laboratories. Repeated dose toxicity study: ortho-dichlorobenzene, Fischer 344 rats. Rapport non publié (1978), cité au renvoi 23.

13. Batelle's Columbus Laboratories. Re-run repeated dose toxicity study: para-dichlorobenzene, Fischer 344 rats. Rapport non publié (1978), cité au renvoi 23.

14. Batelle's Columbus Laboratories. Re-run repeated dose toxicity study: ortho-dichlorobenzene, B6C3F_1 mice. Rapport non publié (1978), cité au renvoi 23.

15. Batelle's Columbus Laboratories. Re-run repeated dose toxicity study: para-dichlorobenzene, B6C3F_1 mice. Rapport non publié (1978), cité au renvoi 23.

16. Hollingsworth, R.L., Rowe, V.K., Oyen, F., Torkelson, T.R. et Adams, E.M. Toxicity of σ-dichlorobenzene: studies on animals and industrial experience. Arch. Ind. Health, 17: 180 (1958).

17. Varshavskaya, S.P. Comparative toxicological characteristics of chlorobenzene and dichlorobenzene (ortho- and para-isom) in relation to the sanitary protection of water bodies. Gig. Sanit., 23: 17 (1968).

18. Hollingsworth, R.L., Rowe, V.K., Oyen, F., Hoyle, H.R. et Spencer, H.C. Toxicity of paradichlorobenzene: determination on experimental animals and human subjects. Arch. Ind. Health, 14: 13[illegible]6).

19. National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of 1,2-dichlorobenzene in F344/N rats and B6C3F_1 mice (gavage study). Rapport provisoire NTP-82-062, Research Triangle Park, NC (1982), cité au renvoi 10.

20. Batelle's Columbus Laboratories. Re-run subchronic toxicity study: para-dichlorobenzene, B6C3F_1 mice. Rapport non publié (1980), cité au renvoi 23.

21. Batelle's Columbus Laboratories. Re-run subchronic toxicity study: para-dichlorobenzene, Fischer 344 rats. Rapport non publié (1980), cité au renvoi 23.

22. Loeser, E. et Litchfield, M.H. Review of recent toxicology studies on p-dichlorobenzene. Food Chem. Toxicol., 21: 825 (1983).

23. National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of 1,4-dichlorobenzene in F344/N rats and B6C3F_1 mice (gavage studies). Rapport provisoire NTP-86-319, Research Triangle Park, NC (1986).

24. Organisation mondiale de la santé. Guidelines for drinking water quality. Genève (1984).